ITEM 300 : TUMEUR DU CORPS UTÉRIN

LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES DU COL DE L'UTÉRUS

Généralités sur l'HPV :
- Virus à ADN ayant 4 gènes principaux codant les protéines L1 et L2 de la capside et les oncoprotéines E6 et E7 responsables de modifications cellulaires.
- Types fortement oncogènes pour le col utérin : 16 18 31 33 35 39 45 51 52 56 58 59 68 73 82.
- Transmission directe par contact cutané ou muqueux (rapports sexuels, même protégés par un préservatif).
- 120 types différents (50 ont un tropisme génital préférentiel et une quinzaine sont dits à « haut risque »/oncogènes, associés aux cancers du col de l'utérus, de la vulve, de l'anus et de la sphère ORL, dont les sérotypes 16 et 18 sont les plus fréquents).
- Infection très fréquente (40 – 80 % de risque cumulé dans les 2 à 5 premières années après le début de l'activité sexuelle) → formation de koïlocytes.
- Élimination en 1-2 an dans 90 % des cas et persistance dans 10 % des cas.
- Lésions précurseurs de cancer : lésions intraépithéliales malpighiennes cervicales (LSUL et HSIL) et adénocarcinome in situ.

PRÉVENTION PRIMAIRE

= ***Vaccination*** :
- HPV de haut risque (surtout sérotypes 16 et 18).
- Diminution de la prévalence de l'infection génitale par HPV, de la prévalence des verrues génitales, de l'incidence des Néoplasies Intraépithéliales Cervicales (CIN).
- Le dépistage reste indispensable.
- Couverture vaccinale 48,7 % chez les filles âgées de 18 ans.
- Vaccination = injection de protéine L1 fabriquée in vitro spécifique de la capsule de chaque type d'HPV. Existence d'une immunité croisée pour les différents types d'HPV.
- Vaccin recommandé actuellement : GARDASIL 9 (nonavalent).
- Schéma vaccinal chez garçon et fille : 2 doses si 11 à 14 ans ; 3 doses si 15 à 19 ans ; HSH 3 doses jusqu'à 26 ans révolus.

PRÉVENTION SECONDAIRE

- Programme national de dépistage organisé depuis juillet 2019 pour toutes les femmes entre 25 et 65 ans :
  - Pour les femmes entre 25 et 30 ans :
    - 1er frottis **25 ans + contrôle à un an** d'intervalle.
    - En l'absence d'anomalie cytologique : **CYTOLOGIE cervico-utérin (CCU)/3 ans** jusqu'à 30 ans.
  - Pour les femmes de 30 à 65 ans :
    - Dépistage primaire par test HPV (et non plus par frottis standard) (test HPV 3 ans après un frottis normal à partir de 30 ans).
    - Si test HPV négatif : délai de 5 ans avant un nouveau test.
    - Test réalisable sur CCU ou sur auto-prélèvement vaginal.
- Dépistage individuel :
  - Femmes atteintes du VIH ! dépistage annuel voire bisannuel.
  - Femmes sous traitement immunosuppresseur : dépistage annuel.
  - Femmes exposées eu diéthylstilbestrol : dépistage par frottis du col et du vagin annuel, poursuivi après 65 ans, y compris en cas d'hystérectomie.
- Taux de couverture nationale du dépistage individuel du cancer du col par FCU : 58 %.
- Inégalité de recours : tranche d'âge (couverture diminue à partir de 50 ans), situations géographiques, économiques et culturelles.

DG

CCU

- Technique de cytologie cervico-utérin (CCU) :
  - À distance d'un rapport sexuel (48 h).
  - **En dehors des règles**, en l'absence d'infection locale.
  - Prélèvement au niveau de la zone de jonction.
  - Après traitement oestrogéique chez la femme ménopausée
  - Éviter le toucher vaginal avant le frottis et l'utilisation de lubrifiant
- Qualité :
  - Doit comporter des cellules glandulaires et pavimenteuses.
  - Appréciation de la richesse cellulaire.
  - Cytologie : envoie en anapath.

Colposcopie

- Pour tout frottis anormal, ou en cas d'anomalie cytologiques mineures (ASC-US, AGC) + test HPV positif.
- Permet de diriger les biopsies sur les zones suspectes.
- À réaliser en première partie de cycle ou après préparation aux œstrogènes chez la femme ménopausée.
- Modalités :
  - **Examen du col sans préparation :** leucoplasie, ulcération…
  - **Test à** l'acide acétique : zone dysplasique = zone acidophile (blanchiment des zones tumorales).
  - **Test au** lugol (test de Schiller) : zone dysplasique = zone iodo-négative (zones tumorales non colorées).
- Schéma daté et codifié.
- Biopsies des zones acidophiles et iodo-négatives sous contrôle colposcopique et envoi en anapath.
- Réalisation schéma avec localisation des biopsies.

CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

ÉPIDEMIO

- 4e cancer de la femme à l'échelle mondiale, 11e en France.
- Incidence 3159/an en 2023, en baisse (pays développés) grâce au dépistage cytologique.
- Âge médian de 56 ans au diagnostic, exceptionnel avant 25 ans.
- Taux de mortalité 1452/an en 2020, en baisse ; 12e cause de mortalité par cancer chez la femme en France : survie globale à 5 ans variant de 85 % (stade Ib) à 15 % (stade IV), âge moyen au décès 66 ans.

HISTOLOGIE

- Développement à partir de l'épithelium malpighien (exocol) = carcinome épidermoïde.
- 95 % liés à l'HPV.
- États précancéreux (risque croissant d'évolution vers le carcinome invasif) : Néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) :
  . CIN1 : atteinte limitée 1/3 inférieur (LSIL).
  . CIN2 : dysplasie modérée, 2/3 inférieurs (HSIL).
  . CIN3 : dysplasie sévère ou carcinome *in situ* (HSIL ou ASC-H) Adénocarcinome in situ (AIS).
- Carcinome invasif : rupture de la membrane basale.

- Développement à partir de l'épithélium glandulaire cylindrique (endocol) = adénocarcinome.
- 85 % liés à l'HPV.

Non reliés à l'HPV : . Tumeurs neuro-endocrines.
. Carcinomes à cellules claires (exposition *in utero* au diethylstilbestrol).
. Sarcome, mélanome, lymphome.

FDR

- Infection persistante à HPV de haut risque (16 et 18) = conditions nécessaires au développement de la majorité des cancers du col.
- Facteurs de risque principal d'HPV : premiers rapports sexuels précoces, partenaires multiples Antécédent d'infection sexuellement transmissible, bas niveau socio-économique, absence de dépistage.
- Cofacteurs : . Tabac (2e acteur).
. Contraception orale œstroprogestative discuté (>5 ans) : risque de cancer glandulaire.
. Déficit immunitaire : infection par le VIH, immunosuppresseurs, transplantation…
. Co-infection par Chlamydiae ou un virus herpès/autres IST.
. Âge précoce premier rapport.
. Multiples partenaires.
. Multiparité.
. Bas niveau social et faible niveau d'éducation.
. Absence de dépistage régulier d'HPV.

DG

Anapath	**Biopsies cervicales** centrées sur les zones lésionnelles +/- guidage colposcopique (si col macroscopiquement normal) ou **pièce de conisation.**
	Formes particulières avec difficulté diagnostique : cancer de l'endocol, cancer du col sur col restant, cancer chez la femme enceinte.
	- **Signes cliniques des stades précoces** : métrorragies post-coïtales, métrorragies spontanées, dyspareunies, leucorrhées. - **Signes cliniques des stades tardifs** : névralgie crurale ou obturatrice, œdèmes des membres inférieurs, symptômes vésicaux ou rectaux, douleurs lombaires ou pyélonéphrite obstructive par compression urétérale.

BILAN

Examens sous AG	**- Touchers pelviens** et **biopsies multiples.** **- Échographie** endovaginale et endorectale. - Cystoscopie, rectoscopie sur signes d'appel. - Curage ganglionnaire sous laparoscopie : pelvien si localisé, lombo-aortique si avancé. **- Schéma daté et signé.**
IRM-AP	- Systématique, pour les cancers > stade IA. **-Taille** tumorale. **- Extension** locorégionale (paramètres, vagin, vessie, rectum). **- Adénopathies** suspectes (pelviennes, lomboaortiques). - Complications (dilatation urétéropyélique).
TEP TDM	Dès stade IB2 (tumeurs > 2 cm) : recherche d'atteinte métastatique.
Cystoscopie et/ou rectoscopie	- En cas de doute à l'IRM sur une extension rectale ou vésicale.
Biologie	- Marqueurs de suivi : SCC (épidermoïde), CA-125 (adénocarcinome). - Recherche d'ADN d'HPV circulant en cours d'évaluation comme marqueur pronostique et prédictif de réponse aux traitement. - Sérologie VIH. - NFS, bilan rénal, bilan hépatique, bilan d'opérabilité.

	Autre	Dépistage de tumeurs liées à l'HPV : sphère Orl et anale.
	Conisation	Systématique dans les formes endocervicales ou infracliniques.
TTT	Chirurgie	- Exérèse localisée dans les stades très précoces. - Hystérectomie totale avec annexectomie ± étendue aux paramètres.
	Radiothérapie	- Externe : . Conformationnelle ou par modulation d'intensité. . Effets indésirables : cystite, rectite, diarrhée, dyspareunie, sténose, fibrose. - Curiethérapie, complète la radiothérapie externe, risque de symphyse vaginale.
	Chimiothérapie	- Cisplatine : À visée radio-sensibilisante pendant la radiothérapie. - Chimiothérapie seule dans les formes métastatiques.
	Mesures associées	- Avis concernant la préservation de la fertilité. - Prise en charge 100 %. - Si grossesse : surveillance renforcée, **césarienne systématique.**
	Indications	- Tumeurs localisées sans atteinte ganglionnaire (tumeurs ≤ IB2/≤ 4 cm sans atteinte du paramètre ou du vagin) : hystérectomie totale élargie +/- radiothérapie. - Tumeurs localement avancées (> 4 cm ou atteinte vagin ou des paramètres ou atteinte ganglionnaires) : radio-chimiothérapie. - Tumeurs métastatiques : chimiothérapie.

CANCER DE L'ENDOMÈTRE

- 4e cancer le plus fréquent de la femme (8224 nouveaux cas) et le 6e en termes de mortalité en 2018 (2415 décès) ; incidence stable.
- Terrain : Dans 80 % des cas chez des **femmes ménopausées**, âge moyen = **68 ans**, 2/3 des cas = **pays développés** (surpoids).
- Diagnostic souvent à un stade précoce (cancer localisé) dans 70 % des cas (survie à 5 ans 85-90 %), survie tous stades confondus **à 75 % à 5 ans.**
- Absence de test de dépistage.
- **Types de cancers de l'utérus :**
  . **Origine épithéliale (carcinome) : 90 %,** origine épithéliale, hormono-dépendant souvent chez les femmes ménopausées en surpoids → traités ici.
  . **Origine mésenchymateuse (sarcome)**, beaucoup plus rare, mais pronostic mauvais.
  . Origine mixte (carcinosarcome).
  . Tumeurs rares (tumeurs germinales, tumeurs neuroectodermiques ou PNET, etc.)
- Histoire naturelle :
  . Naît le plus souvent du **fond utérin** ou d'une **corne utérine**.
  . Évolution longtemps locorégionale : extension vers le col, invasion du myomètre.
  . **Dissémination extra-utérine** tardive : ADP iliaques externes puis lombo-aortiques, vagin, annexes, péritoine → **métastases** rares (poumon, foie, os).

FDR

- **Antécédents familiaux** de **cancer de l'endomètre.**
- Facteurs génétiques : **Syndrome de Lynch** (HNPCC) : à rechercher en cas de diagnostic avant 50 ans ou d'**antécédents personnels** ou **familiaux** de cancer du spectre de Lynch (**cancer du côlon**, **de l'ovaire,** etc.)
→ Dans le syndrome de Lynch : **60 %** de risque de cancer de l'endomètre (15 ans plus jeune que les cas sporadiques).
→ **Déficience MMR somatique** dans **30 %** des Kc de l'endomètre (**recherche systématique**, consult oncogénétique si +) .
- **Antécédents personnels** de **cancer du sein** (terrain identique).
- **Hyperœstrogénie** absolue ou relative = **cancer hormonodépendant** : obésité androïde (aromatisation des androgènes du tissu adipeux), nulli/pauciparité, puberté précoce, ménopause tardive (périménopause prolongée), THS mal conduit (œstrogènes seuls), SOPK ++, hormonothérapie au tamoxifène (mais risque < bénéfice attendu dans le cancer du sein).
- **HTA**, **diabète de type 2.**
- Facteurs protecteurs :
  . **Contraception œstroprogestative** (RR 0,5, effet persistant 10 ans après l'arrêt) ou par DIU au lévonorgestrel (52 mg).
  . **Puberté tardive** ≥ 15 ans.
  . **Multiparité** (≥ 4 grossesses).

HISTOLOGIE

ADK de type I (80 %) = **Carcinome endométrioïde** (90 %) **:** haut ou bas grade (valeur pronostique), classé selon FIGO, souvent associé à l'hyperplasie endométriale, hormono-dépendance, diagnostic fréquent à un stade localisé.
ADK de type II (20 %) : endomètre atrophique, non hormonodépendant, Dg plus tardif (70 ans), moins bon pronostic.
- **Carcinome séreux,** toujours de haut grade.
- **Carcinome à cellules claires**, toujours de haut grade.
- **Carcinome dédifférencié/indifférencié**, toujours de haut grade.
- **Carcinosarcome utérin** (FDR = tamoxifène) = mixte mésenchymateux et épithélial, toujours de haut grade.

DG	SF		- **Métrorragies** : principal symptôme, spontanées, indolores, peu abondantes, irrégulières, chez une femme en péri- ou post-ménopause → = cancer de l'endomètre jusqu'à preuve du contraire. - **Ménorragies** (20-30 %) : si femme non ménopausée. - **Leucorrhées : purulentes et fétides** (**pyorrhée**) ou **séreuse** (**hydrorrhée**). - Forme évoluée : **douleurs pelviennes, troubles urinaires, métastase** (osseuses, hépatiques, pulmonaires). - **Asymptomatique** : possible diagnostic fortuit sur pièce d'hystérectomie/sur un EC autre (écho, IRM…), **frottis AGC** (colposcopie + exploration endo-utérine recommandée si > 45 ans = écho pelvienne + biopsie endométriale).
	SC		- Antécédents, examen général (poids, TA, état cardiovasculaire), examen abdominopelvien et ganglionnaire. - **Examen au spéculum** : origine endométriale des saignements++ (DD cancer du col/hémorragie génitale basse), réalisation de **biopsie à la pipelle de Cornier.** - **Touchers pelviens** : . En pratique, peu contributif. . Utérus classiquement gros (inconstant), globuleux, de consistance molle (parfois utérus atrophique). . Extension extra-utérine, aux paramètres (induration, rétraction utérine = utérus non mobile) ou rectale.
	PC	**Échographie ± hystéro-sonographie**	- Par voie vaginale et abdominale. - **Augmentation anormale de l'épaisseur de l'endomètre ≥ 5 mm** après la ménopause. → Une épaisseur endométriale fine < 4 mm rend la probabilité de cancer de l'endomètre faible = bonne VPN (sensibilité > 90 %). - **Avant la ménopause**, muqueuse utérine anormale si épaisseur **> 8 mm**. - Appréciation du **degré d'infiltration du myomètre.** - **Extension loco-régionale :** masse annexielle, carcinose péritonéale (ascite, nodule de carcinose du cul de sac de Douglas). - **Doppler** : **vascularisation anormale** (néovaisseaux).
		Biopsie d'endomètre	= Indispensable (même si endomètre normal à l'échographie chez la femme ménopausée) : diagnostic de certitude, type histologique et grade. - **Biopsie d'endomètre** à la **pipelle de Cornier** : sans anesthésie, en ambulatoire, à l'aveugle → seulement une valeur prédictive positive (évite le curetage si positif). - **Hystéroscopie-biopsie** en consultation : visualisation des lésions, apprécie l'extension, évite le curetage si positive (si ininterprétable/normale = curetage biopsique) ; difficile chez la femme ménopausée du fait de sténoses cervicales. - **Hystéroscopie-curetage** (sensibilité/spécificité > 95 %) : sous AG, si Pipelle impossible ou négative (si muqueuse > 4 mm ou saignements persistants).
	Bilan d' extension		- **Évaluation clinique de l'état général**, évaluation oncogériatrique si > 70 ans. - **IRM abdomino-pelvienne et lombo-aortique injectée** = examen de référence pour l'extension loco-régionale (stade FIGO) : profondeur d'invasion myométriale, extension au col, recherche d'une atteinte vésicale, rectale ou paramétriale, ADP iliaque et lombo-aortique suspecte. - **Si FIGO III/IV ou type 2 histologique** : bilan d'extension complété : **scanner TAP ou TEP-scanner.** - **Dosage du CA 125** : optionnel au diagnostic, peut témoigner d'une carcinose péritonéale débutante si ↗. - Associés : . **Bilan d'opérabilité.** . **Mammographie bilatérale de dépistage** systématique (terrain à risque).
CLASSIFICATION FIGO	Stade I	Survie à 5 ans 85 %	= Limité au corps utérin (± glandes cervicales) : sans atteinte du col utérin. - **IA** = envahissement du myomètre **< 50 %.** - **IB** = envahissement du myomètre **≥ 50 %.**
	Stade II	70 %	= Atteinte du col utérin sans atteinte extra-utérine associée.
	Stade III	30 %	= Extension extra-utérine : - **IIIA** = séreuse du corps utérin et/ou annexes. - **IIIB** = vagin et/ou paramètre. - **IIIC** = envahissement ganglionnaire pelvien (c1) ou para-aortique (c2).
	Stade IV	5-15 %	- **IVA** : atteinte de la muqueuse vésicale et/ou rectale. - **IVB** : ADP ganglionnaire inguinale et/ou MT à distance.
PRONOSTIC	Facteurs pronostiques		- **Stade FIGO** (infiltration du myomètre, adénopathies…) - **Type histologique** (mauvais pronostic si type 2). - **Grade de différenciation** des carcinomes endométrioïdes (=grade histopronostique). - **Emboles vasculaires ou lymphatiques.** - **Âge, comorbidités.**
	Groupes pronostiques (classification moléculaire)		- **Pronostic favorable** : mutations POLE. - **Pronostic intermédiaire** : tumeur MMR-déficiente. - **Mauvais pronostic** : sans type moléculaire particulier. - Très mauvais pronostic : mutation tp53.
TTT	FIGO I bas grade		- Chirurgie : **hystérectomie totale avec annexectomie** + : - geste ganglionnaire +/- radiothérapie +/- curiethérapie adjuvantes.

	FIGO I haut grade	- **Chirurgie type « ovaire »** : par coelio, **hystérectomie totale avec annexectomie** + **curage pelvien et lombo-aortique** + cytologie et biopsies péritonéales (si séreux) + **omentectomie infra-colique** (si séreux). - **Radiothérapie post-opératoire ± curiethérapie ± chimiothérapie adjuvante.**
	FIGO II et plus	- **Prise en charge multimodale : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, soins de support.** - **Hormonothérapie :** si patiente fragile et expression des récepteurs hormonaux.
	Prévention	- Perte de poids, lutte contre les facteurs de risque.